DENOMINATION. **NABUCOX 500 mg, comprimé pelliculé - NABUCOX 1 g, comprimé dispersible**. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** ***NABUCOX 500 mg, comprimé pelliculé*** : NABUMETONE 500,00 mg pour un comprimé. Pour la liste complète des excipients, voir § Données pharmaceutiques. ***NABUCOX 1 g, comprimé dispersible*** : NABUMETONE 1,0 g pour un comprimé. Pour la liste complète des excipients, voir § Données pharmaceutiques. **FORME PHARMACEUTIQUE.** Comprimé pelliculé (NABUCOX 500 mg). Comprimé dispersible (NABUCOX 1 g). **DONNEES CLINIQUES.** **Indications thérapeutiques** : Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du principal métabolite de la nabumétone, l'acide 6-méthoxy-2-naphtyl acétique (6-MNA), de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles. Elles sont limitées à : - Traitement symptomatique au long cours : des rhumatismes inflammatoires chroniques notamment polyarthrite rhumatoïde, de certaines arthroses invalidantes et douloureuses notamment coxarthroses et gonarthroses. - Traitement symptomatique de courte durée de poussées aiguës d'arthroses. **Posologie et mode d'administration.** ***Adulte*** : ***NABUCOX 500 mg, comprimé pelliculé*** : La posologie quotidienne est de 1 g (en 1 prise à 2 prises) à 2 g (en 2 prises) par jour, en fonction de la réponse clinique. Ne pas dépasser la posologie de 2 g par jour. ***NABUCOX 1 g, comprimé dispersible*** : ***Adulte*** : la posologie quotidienne est de 1 g (en 1 prise) à 2 g (en 2 prises) par jour, en fonction de la réponse clinique. Ne pas dépasser la posologie de 2 g par jour. ***Sujet âgé :*** En raison d'une possible augmentation des taux sériques chez ces sujets, il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 1 gramme par jour. ***Insuffisance rénale*** : En cas de clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min, il est souhaitable d'exercer une surveillance plus attentive et d'adapter la posologie en conséquence. Par contre, en cas de clairance de la créatinine > 30 ml/min, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie, il est néanmoins recommandé de débuter le traitement par la posologie la plus faible et de l'augmenter progressivement en fonction de la réponse individuelle du patient en surveillant plus particulièrement les sujets âgés. ***Mode d'emploi :*** ***NABUCOX 500 mg, comprimé pelliculé.*** Comprimés pelliculés : à avaler entiers, sans être croqués ni mâchés, avec un peu d'eau. La prise de nabumétone peut avoir lieu indifféremment avec de la nourriture ou à distance d'un repas. ***NABUCOX 1 g, comprimé dispersible*** : Comprimés dispersibles à dissoudre dans un verre d'eau. La prise de nabumétone peut avoir lieu indifféremment avec de la nourriture ou à distance d'un repas. **Contre-indications.** Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants : - à partir du 6ème mois de grossesse (Cf. chapitre Grossesse et Allaitement), - antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de nabumétone ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine, - ulcère gastro-duodénal en évolution, - insuffisance hépato-cellulaire sévère, - insuffisance rénale sévère, - en l'absence de données suffisantes, la nabumétone ne doit pas être administrée chez l'enfant de moins de 15 ans. Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en cas d'association avec : - les anticoagulants oraux, - d'autres AINS (y compris les salicylés à fortes doses), - l'héparine, - le lithium, - le méthotrexate à partir de 15 mg/semaine, - la ticlopidine. (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.** ***Mises en garde spéciales*** : Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme. Comme avec tous les AINS, le traitement par la nabumétone ne pourra être instauré chez les sujets présentant des antécédents d'oesophagite, de gastrite, et/ou d'ulcères gastro-duodénaux qu'après s'être assuré de la guérison complète de ces affections. Comme avec tous les AINS, l'administration au long cours est associée à un accroissement du risque d'effets indésirables au niveau de la sphère digestive. Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non rupture du follicule de De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines. Des réactions cutanées sévères et des allergies mettant en jeu le pronostic vital peuvent se produire avec tous les AINS. Il y a lieu de remettre en cause la poursuite du traitement par la nabumétone en présence d'effets indésirables cutanéo-muqueux. La survenue de symptômes évoquant une atteinte hépatique doit faire pratiquer un dosage des transaminases. En cas d'élévation de leur concentration et à plus forte raison en cas d'ictère, le traitement doit être interrompu de façon définitive et la réadministration est à proscrire. Insuffisance rénale fonctionnelle : Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant. En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants : sujets âgés, médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions), hypovolémie quelle qu'en soit la cause, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique syndrome néphrotique, néphropathie lupique, cirrhose hépatique décompensée. Rétention hydro-sodée : Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Hyperkaliémie : Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances. ***Précautions d'emploi*** : Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non rupture du follicule de De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines. La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou aux AINS. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué. Les effets indésirables sont souvent plus mal

tolérés chez les sujets âgés, fragilisés, qui nécessitent donc une surveillance accrue, comme avec les autres AINS. Chez le sujet âgé dont les fonctions rénale, hépatique et cardiaque sont fréquemment altérées, la prudence est de rigueur et il est conseillé de ne pas dépasser la dose de 1 gramme par jour. Le traitement par la nabumétone doit être interrompu en cas d'apparition d'ulcère gastro-duodénal ou d'hémorragie digestive. Il convient de surveiller la diurèse, l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs et la fonction rénale pendant le traitement, chez certains sujets à risque : sujets âgés, sujets atteints d'insuffisance cardiaque congestive, de cirrhose, de syndrome néphrotique ou d'insuffisance rénale, malades sous diurétiques, ou ayant subi une intervention chirurgicale majeure responsable d'hypovolémie. Il ne faut pas dépasser la dose maximale recommandée, même en cas d'effet thérapeutique insuffisant, ni associer le traitement à un autre AINS et aux salicylés en raison du risque d'augmentation de la toxicité sans avantage thérapeutique prouvé. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**. Anticoagulants oraux : Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite. Autres AINS (y compris les salicylés à fortes doses). Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive). Héparines : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique (et biologique pour les héparines non fractionnées) étroite. Lithium (*décrit pour le diclofénac, le kétoprofène, l'indométacine, la phénylbutazone, le piroxicam).* Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'anti-inflammatoire non stéroïdien. Méthotrexate *utilisé à des doses supérieures ou égales à 15 mg/semaine.* Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Ticlopidine : Augmentation du risque hémorragique (synergie des activités antiagrégantes plaquettaires). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite (incluant le temps de saignement). ***Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :*** Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II. Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une inhibition des prostaglandines rénales). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur pour les IEC et les inhibiteurs de l'angiotensine II. Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement. Méthotrexate *utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine*. Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé. Pentoxifylline : Augmentation du risque hémorragique. Renforcer la surveillance clinique et contrôle plus fréquent du temps de saignement. Zidovudine : Risque de toxicité accrue sur la lignée rouge (action sur les réticulocytes) avec anémie sévère survenant 8 jours après l'introduction de l'AINS. Contrôle de la NFS et du taux de réticulocytes 8 à 15 jours après le début du traitement par l'AINS. ***Associations à prendre en compte*** : Bêta-bloquants (*par extrapolation, à partir de l'indométacine)* : Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée par les AINS pyrazolés). Ciclosporine : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Dispositif intra-utérin : Risque (controversé) de diminution d'efficacité du dispositif intra-utérin. Thrombolytiques : Augmentation du risque hémorragique. **Grossesse et allaitement.** ***Grossesse*** : Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque. Au cours du 3ème trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer : - Le fœtus à : une toxicité cardio-pulmonaire (hypertension pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel), un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligohydramnios. - La mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement. En conséquence, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse. En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées, et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du 6ème mois. ***Allaitement*** : Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**. Il est conseillé de prévenir les conducteurs de véhicule ou utilisateurs de machine de la survenue possible de vertiges en début de traitement. **Effets indésirables**. ***Gastro-intestinaux :*** Des manifestations gastro-intestinales bénignes à type de dyspepsies, diarrhées, nausées, douleurs abdominales ou épigastriques, flatulences, constipation sont le plus souvent observées. Plus rarement des troubles graves à type de perforations, ulcères, saignements ont également été notifiés. ***Rénaux :*** Rétention hydrosodée, hyperkaliémie (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). - Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi). - Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés. ***Neurologiques*** : Possibilité de céphalées, vertiges, troubles du sommeil. ***Réactions d'hypersensibilité*** : Dermatologiques : rash, urticaires et possibilité d'aggravation d'urticaire chronique, prurit, réactions de photosensibilité et chute de cheveux. De rares cas d'atteintes bulleuses (syndromes de Stevens Johnson et Lyell) ont été rapportés. Respiratoires : possibilité de survenue de crise d'asthme, en particulier chez les sujets allergiques à l'aspirine et aux autres AINS. Générales : possibilité de survenue d'œdème de Quincke. ***Hématologiques*** : La nabumétone est susceptible d'entraîner des anémies, des perturbations de la lignée blanche (leucopénie) et des thrombopénies. ***Hépatiques*** : Des élévations des enzymes hépatiques, le plus souvent transitoires et réversibles ont été

observées. Des atteintes hépatiques plus sévères (ictère, hépatites graves ou fatales) ont été très rarement rapportées. **Surdosage.** Il n'y a pas d'antidote spécifique. La nabumétone et son métabolite actif (6-MNA) ne sont pas dialysables. Traitement à prévoir en cas de surdosage : lavage gastrique avec traitement symptomatique approprié. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES.** **Propriétés pharmacodynamiques** : ANTI-INFLAMMATOIRE NON STEROIDIEN (M : système locomoteur). La nabumétone est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des naphtylalkalones, de l'ensemble des dérivés de l'acide arylcarboxylique. Activité anti-inflammatoire, activité antalgique, activité antipyrétique, activité inhibitrice des fonctions plaquettaires. L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines. **Propriétés pharmacocinétiques** : ***Absorption*** : La nabumétone est bien résorbée après administration orale. Sa biodisponibilité est de l'ordre de 80%. Après absorption, elle subit un effet de premier passage hépatique et se transforme rapidement et quasi totalement en acide 6-méthoxy-2-naphtylacétique (6-MNA), principal métabolite actif, dont la concentration maximum est atteinte en 6 heures en moyenne. La résorption digestive de la nabumétone n'est influencée ni par la prise de nourriture, ni par celle d'hydroxyde d'aluminium, de salicylés et de paracétamol. Elle est augmentée avec la prise concomitante de lait. Des taux sanguins soutenus du principal métabolite actif, le 6-MNA, ont été observés avec une seule prise quotidienne de 1 g de nabumétone. Le plateau d'équilibre, selon le rythme de prise (1 ou 2 prises) est atteint en 4 à 7 jours. ***Distribution*** : La demi-vie d'élimination du 6-MNA, principal métabolite actif, se situe entre 20 et 24 heures. Elle n'est en principe pas modifiée chez le sujet âgé ni chez l'insuffisant rénal même atteint sévèrement (Cl 9-63 ml/min). Le 6-MNA se distribue dans le liquide synovial avec une Cmax qui survient environ 4 heures après le pic sérique. Chez l'animal, il passe la barrière placentaire et est excrété dans le lait. Le 6-MNA se lie fortement aux protéines plasmatiques (99%). ***Métabolisme*** : Après absorption sous forme inchangée, la nabumétone se métabolise rapidement et quasi totalement (effet de premier passage hépatique) en acide 6-méthoxy-2-naphtylacétique (6-MNA), principal métabolite actif ; la molécule mère n'apparaît pas dans le plasma. D'autres métabolites sont également présents mais en quantité minime. Aucun phénomène d'auto-induction ni d'auto-inhibition enzymatique n'a été mis en évidence. Chez l'insuffisant hépatique, le pic plasmatique de 6-MNA est observé plus tardivement. ***Excrétion*** : L'excrétion des métabolites se fait sous forme conjuguée principalement par voie urinaire (80%). Seulement 2% du métabolite principal, le 6-MNA sont excrétés sous forme inchangée. **Données de sécurité précliniques** : Les anomalies toxicologiques de la nabumétone observées lors des études précliniques sont celles habituellement rencontrées avec les AINS, notamment lésions rénales et intestinales au cours des études chroniques réalisées chez le rat. Chez le singe, aucune lésion rénale n'a été observée après un an d'administration de doses 10 fois supérieures aux doses usuelles recommandées. Les études expérimentales n'ont pas montré de pouvoir mutagène, ni carcinogène. **DONNEES PHARMACEUTIQUES. Liste des excipients.** ***NABUCOX 500 mg, comprimé pelliculé*** : glycolate de carboxyméthylamidon sodique, laurylsulfate de sodium, méthylhydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline. Pelliculage : dioxyde de titane (E171), hydroxypropylméthylcellulose, propylène glycol, saccharine sodique, arôme caramel. ***NABUCOX 1 g, comprimé dispersible*** : Croscarmellose (la croscarmellose sodique est un polymère réticulé de carboxyméthylcellulose sodique) sodique, polyvinylpyrrolidone, laurylsulfate de sodium, saccharine sodique, arôme sec de menthe (menthol, huile essentielle de menthe poivrée adsorbée sur gomme arabique), arôme sec de vanille (vanilline, dextrine, concentré de jus de prunes), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline. **Durée de conservation** : 3 ans. **Précautions particulières de conservation** : pas de précautions particulières de conservation. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : Plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium) de 7 comprimés. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation :** pas d'exigences particulières. **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE.** ***NABUCOX 500 mg, comprimé pelliculé*** : 34009 332 711 5 2 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). AMM 1990 révisée en 2005. ***NABUCOX 1 g, comprimé dispersible*** : 34009 332 717 3 2 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). 34009 346 501 8 5 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). AMM 1990 révisée en 2005. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE.** Liste I. ***NABUCOX 500 mg, comprimé pelliculé*** : **Prix** : 6,74 €. **CTJ** : 0,48 à 0,96 €. Remb. Séc. Soc. à 65%. Agréé aux collectivités. ***NABUCOX 1 g, comprimé dispersible*** : **Prix** : 12,31 € (28 comprimés). 6,74 € (14 comprimés). **CTJ** : 0,44 € à 0,88 €. Remb. Séc. Soc. à 65%. Agréé aux collectivités. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE.** Laboratoires MAYOLY SPINDLER - 6, avenue de l'Europe, BP 51 - 78401 CHATOU CEDEX - Information médicale : Tél. : 01.34.80.72.60. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE.** ***NABUCOX 500 mg, comprimé pelliculé*** : Octobre 2005. ***NABUCOX 1 g, comprimé dispersible*** : Juin 2005.